

Gynäkologe
<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04869-3>
 Angenommen: 15. September 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion
 Monika Hampl, Düsseldorf
 Klaus Friese, Oberaudorf



14 Jahre HPV-Impfung: was haben wir erreicht?

Michael Wojcinski
 Garmisch-Partenkirchen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Rückblick
- Gegenwind
- Bemühen um sachliche Information
- Die vergangenen 14 Jahre
- Krankheitslast
- Bisher Erreichtes
- **Impfziel: Eliminierung des Zervixkarzinoms**
- HPV-Impfquoten in Deutschland
- Aussicht

Zusammenfassung

Professor Harald zur Hausen, „Vater der HPV(humane Papillomviren)-Impfung“, wurde in diesem Jahr 85 Jahre alt. Aus diesem Anlass wird in einem Rückblick auf die Einführung der HPV-Impfung vor 14 Jahren geschaut, und es werden die Widerstände aufgezeigt, welche die ersten Jahre dieser segensreichen Impfung begleiteten. Schon früh wurde 2007 die Impfung für die Mädchen in das Standardimpfprogramm der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) aufgenommen, erst 11 Jahre später kam es zur Empfehlung auch für Jungen. Die Impfquoten in beiden Gruppen sind mit ca. 50% in Deutschland weiterhin im Vergleich zu anderen Ländern mit Schulimpfprogrammen zu niedrig. Dabei gibt es keine wissenschaftlichen Bedenken mehr gegenüber der HPV-Impfung, die sich in weltweiten Studien als sicher und wirksam erwiesen hat. Nicht nur die Verminderung der Krebsvorstufen, sondern auch von Zervixkarzinomen konnte neben der starken Reduktion von Fällen an Condylomata acuminata bei den Geimpften inzwischen in Real-Life-Studien gezeigt werden, weshalb die WHO (World Health Organization) als Impfziel die Eliminierung des Zervixkrebses durch Aufbau einer Bevölkerungsimmunität erklärt hat. Dazu sollten weitere Anstrengungen unternommen werden, die Impfquoten in Deutschland zu erhöhen, was auch in einem entsprechenden Appell der Gesundheitsministerkonferenz im Juni 2021 eingeflossen ist.

Schlüsselwörter

Uterine zervikale Neoplasien · Condylomata acuminata · Impfprogramme · Motivation · Präkanzeröse Veränderungen

Professor Harald zur Hausen hat den Zusammenhang von humanen Papillomviren (HPV) und Gebärmutterhalskrebs entdeckt und schuf mit fast 3 Jahrzehnten Forschung die Grundlagen zur Entwicklung eines HPV-Impfstoffes [1].

» Mit Zulassung des HPV-Impfstoffs ging ein Traum in Erfüllung: die primäre Prävention eines Krebses

Nachdem im Jahr 1982 die HPV-Typen 16 und 18 entdeckt wurde, ihre Aktivitäten bis 1992 aufgeschlüsselt und bis 1998 in Studien untersucht waren, wurden in 1999 humane Papillomviren als Auslöser eines

Zervixkarzinoms erkannt. Im selben Jahr wurden die ersten klinischen Impfstoffstudien eingeleitet, nachdem bereits 1991 die ersten virusähnlichen Partikel produziert werden konnten. Nach weiteren 6 Jahren standen HPV-Impfstoffe für eine breite Anwendung zur Verfügung.

Zum ersten Mal hatte der Mensch die Chance, sich schon im Kindesalter vor dem Ausbrechen einer Tumorerkrankung zu schützen [2]. Namen wie Lutz Gissmann, Matthias Dürst und Michael Boshard sollten dabei nicht unerwähnt bleiben, ihnen gelang als Doktoranden bei Professor zur Hausen das Erkennen von Zusammenhängen zwischen HPV und Tumorentwicklung sowie schließlich die



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Isolierung der beiden Hochrisikotypen HPV 16 und 18 und die Produktion des als Antigen infrage kommenden viralen L1-Proteins.

Im Juni 2006 wurde erstmalig in den USA, Mexiko und Australien ein HPV-Impfstoff zugelassen. Damit ging, wie die Medien euphorisch verbreiteten, ein Menschheitstraum in Erfüllung: die primäre Prävention eines Krebses [2]. Für seine Forschungsergebnisse wurde Professor Harald zur Hausen 2008 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet.

Rückblick

Nach den ersten Hysterektomien (Langenbeck, Kassel, 1813: abdominale Hysterektomie, Sauter, Konstanz, 1922: vaginale Hysterektomie [3]) entwickelten sich weitere mehr oder weniger radikale Verfahren zur Behandlung eines Krebses an der Gebärmutter. Mit der Einführung der Kolposkopie 1925 [4] und des Zellastriches vom Gebärmuttermund nach Papanicolaou [5] fanden sekundäre Präventionsmaßnahmen Eingang in die frauenärztliche Praxis. Im Jahr 1971 wurde in Deutschland die Krebsfrüherkennungsuntersuchung mittels Pap-Abstrich eingeführt und sie wird weiterhin ein unverzichtbarer Teil bei der Ausrottung des Zervixkarzinoms sein.

Gegenwind

Die Zulassung eines ersten Impfstoffes zur Abwendung eines Krebses, der bei jungen Mädchen auch in Deutschland zum Einsatz gelangen sollte, brachte aber auch die Impfgegner in Stellung. Nicht nur aus diesen Reihen, sondern auch bei anerkannten Wissenschaftlern regten sich Zweifel an der Impfung, obwohl sich in den Zulassungsstudien hohe Wirksamkeiten gegenüber der Entwicklung von Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses gezeigt hatten – und das mit einer entsprechend hohen Sicherheit der Impfstoffe.

Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen, die eigentlich mit Vermutungen bedachtsam umgehen sollten, agierten vollmundig gegen die Impfung: Die Sicherheit sei nicht gegeben, der Langzeitschutz nicht erwiesen, die Wirksamkeit gegen Krebse des Gebärmutterhalses überhaupt nicht belegt und übrigens sei

das Zervixkarzinom doch eine ziemlich seltene Erkrankung und bei dem hohen Preis für den Impfstoff sei eine schlechte Kosten-Nutzen-Bilanz zu ziehen. Andere völlig absurde Behauptungen – bis hin zu Warnungen vor negativen Einflüssen auf die Sexualmoral – sollen hier erst gar nicht wiederholt werden.

Die Kritik aus eigenen Reihen gipfelte 2008 in einem Manifest von 13 Wissenschaftlern unter der Federführung der Bielefelder Fakultät für Gesundheitswissenschaften, das die 2007 erfolgte Empfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) zur generellen Impfung aller Mädchen [6] heftig kritisierte.

Bemühen um sachliche Information

Die Arbeitsgemeinschaft (AG) Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte befasste sich seit 2005 mit dem zu erwartenden Impfstoff, galt es doch zunächst einmal, Grundlagen zum Wissen der Virusgenese des Zervixkarzinoms nicht nur in der Bevölkerung, sondern auch unter Fachkollegen zu verbreiten. Die öffentliche Diskussion schuf auch unter Ärzten Unsicherheiten, was die Aufklärungsarbeit erheblich erschwerte.

Hinzu kam, dass 2 unterschiedliche HPV-Impfstoffe in Deutschland zum Einsatz gelangen sollten. Zunächst wurde 2006 ein 4-valenter Impfstoff zugelassen, der auch gegen 2 HPV-Niedrigrisikotypen (HPV 9 und 11) gerichtet war, die für die Entwicklung von Condylomata acuminata verantwortlich sind [7]. Mit einem Jahresabstand kam ein 2-valenter Impfstoff gegen die Typen HPV 16 und 18 auf den Markt [8]. Dies sorgte für weitere verwirrende Diskussionen um den besseren Impfstoff und das bessere Adjuvans, den die Hersteller in die ärztlichen Praxen hineintrugen.

Sogar vonseiten der gesetzlichen Krankenkassen war keine Unterstützung durch Impfpflicht oder sachliche Aufklärung zu erwarten. Zwei große Krankenkassen veröffentlichten auf ihren Websites fragliche Informationen zur HPV-Impfung mit dem Argument, eine informierte Entscheidung zur Impfung zu unterstützen. Das Ergebnis

war aber eine weitere Verunsicherung der ratsuchenden Versicherten.

All dies hat die Akzeptanz der HPV-Impfung in der Bevölkerung nicht gerade gefördert, sodass es zwangsläufig zu einem schleppenden Anstieg der Impfquoten kommen musste.

Auf der anderen Seite bemühte sich der Großteil der Ärzte um eine sachliche Diskussion mit Herausstellung des großen Nutzens der HPV-Impfung nicht nur für den weiblichen Teil der Bevölkerung, sondern auch für die Jungen und Männer. Dies war auch schon frühzeitig immer wieder von Professor zur Hausen gefordert worden, hatte man doch inzwischen auch HPV als ursächlich für viele andere Krebsarten, wie z. B. Vulva-, Vaginal-, Anal-, Penis- und Oropharyngealkrebs, detektieren können.

All dies hat die Akzeptanz der HPV-Impfung in der Bevölkerung nicht gerade gefördert, sodass es zwangsläufig zu einem schleppenden Anstieg der Impfquoten kommen musste.

Die vergangenen 14 Jahre

Während in Ländern mit Schulimpfprogrammen und offensiver Werbung für die Sinnhaftigkeit der HPV-Impfung in wenigen Jahren Impfquoten von über 70–80% der Mädchen der entsprechenden Jahrgänge erzielt werden konnten, während in anderen Ländern bereits zum Individualschutz und zur Unterbrechung der Viruszirkulation die Impfung von Jungen eingeführt wurde, konnte in Deutschland bis 2015 gerade mal eine Quote von 40% der weiblichen Jugendlichen bis zum Alter von 17 Jahren erreicht werden [9].

Schon früh war klar, dass eine ausreichende Herdenimmunität oder gar das Ziel einer weitgehenden Eliminierung des Zervixkarzinoms mit diesen Impfquoten in weite Ferne rückte. Allein die Sächsische Impfkommission hatte den Mut, bereits 2016 eine Empfehlung zur Impfung auch der Jungen auszusprechen [10].

» Eine Immunisierung sollte möglichst früh vor einem ersten Sexualkontakt erfolgen

Im Jahr 2018 veröffentlichte die STIKO die lang erwartete Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9–14 Jahren.

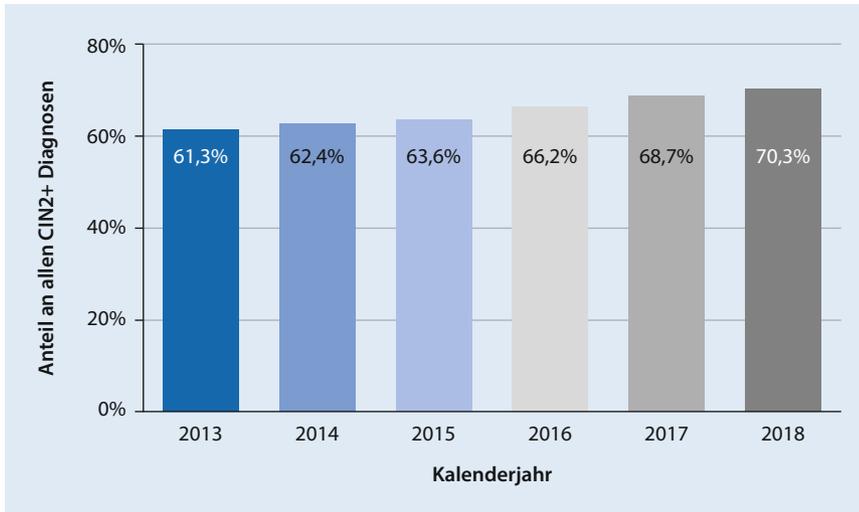


Abb. 1 ▲ Anteil aller CIN2+ (zervikale intraepitheliale Neoplasie)-Diagnosen bei Frauen im Alter von 31–45 Jahren

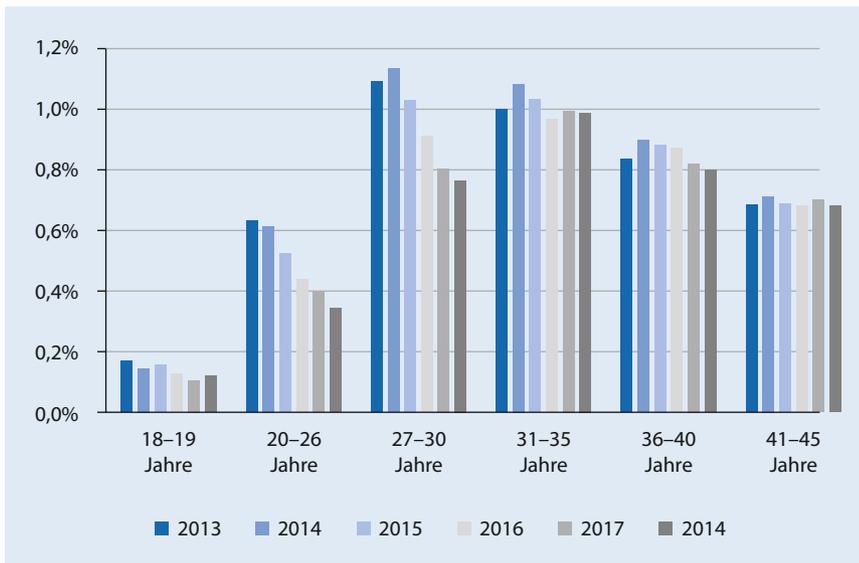


Abb. 2 ▲ Jährliche Anteile der Frauen mit dokumentierten CIN2+ (zervikale intraepitheliale Neoplasie)-Diagnosen

Eine Immunisierung sollte möglichst früh vor einem ersten Sexualkontakt erfolgen. Wie bei der HPV-Impfung für Mädchen sind im Alter von 9–14 Jahren 2 Impfungen im Abstand von mindestens 5 Monaten notwendig. Wenn die erste HPV-Impfung im Alter von 15 Jahren oder älter verabreicht wird, sind insgesamt 3 Impfungen notwendig. Eine Nachholimpfung sollte, wie bei den weiblichen Jugendlichen, bis zum Alter von 17 Jahren erfolgen [11]. Darüber hinaus ist die HPV-Impfung auch bei Personen über das Alter von 18 Jahren hinaus und für Immundefiziente sinnvoll

und können nach ärztlicher Entscheidung durchgeführt werden.

Vor der Empfehlung für Jungen wurden von der AG HPV der STIKO in weltweiter Literaturrecherche die Datenbanken für UAW in Bezug auf HPV-Impfungen durchforstet. Die zusammenfassende Beurteilung:

Der systematische Review zeigte außerdem keine schweren unerwünschten Ereignisse nach HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern in den Zulassungsstudien. Auch aus

den zwischen 2006 und 2017 akkumulierten Daten aus der Postmarketing-Surveillance bei Frauen lässt sich schlussfolgern, dass kein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse nach HPV-Impfung besteht.

Bei Einführung der genderneutralen HPV-Impfung definierte die STIKO auch das HPV-Impfziel neu. War es bis 2017 allein die Verminderung der Krankheitslast durch Zervixkarzinome, wurde es 2018 auf die Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumoren, also nicht nur der malignen, sondern auch der benignen Tumoren ausgeweitet.

Damit kam dem 9v(valente)HPV-Impfstoff, der inzwischen den 4vHPV-Impfstoff abgelöst hatte, neben dem weiterhin verfügbaren 2vHPV-Impfstoff die größere Bedeutung zur Erreichung des Impfziels der STIKO zu.

Inzwischen hat sich auch die Gesamtsituation um die HPV-Impfung bedeutend verbessert. Viele der Kritik auslösenden offenen Fragen sind heute zweifelsfrei durch die European Medicine Agency (EMA) beantwortet und ließen die Kritiker verstummen [12].

Bereits 2019 wurden mit ca. 292 Mio. Dosen Gardasil und etwa 72 Mio. Gardasil 9 (Stand 10/2019) vom Impfstoffhersteller insgesamt 363 Mio. Dosen als verkauft gemeldet, was auch die seltensten, in Kausalität zu den Impfstoffen auftretenden schweren Nebenwirkungen in der Postmarketing-Überwachung hätte erkennen lassen müssen.

Heute sollten wir uns keine Gedanken mehr machen über Sicherheitsrisiken, Wirksamkeiten oder Langzeitschutz, sondern uns darauf konzentrieren, die in Deutschland immer noch viel zu niedrigen Impfquoten zu erhöhen.

Krankheitslast

Die Einführung der HPV-Impfung geschah vor dem Hintergrund von etwa 6500 Zervixkarzinomen mit ca. 1600 Todesfällen jährlich und einer Häufigkeit von ca. 60.000 Konisationen wegen Krebsvorstufen bei jungen Frauen in Deutschland, die für spätere Schwangerschaften ein deutliches Komplikationsrisiko bedeuteten.

Tab. 1 Anzahl der Frauen (<i>n</i> gesamt bzw. mit CIN2+; CIN2+–Inzidenz/1000 Frauen) in den Jahren 2013–2018 [14]						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<i>n</i> (gesamt)	628.755	622.120	630.284	611.380	619.416	623.040
<i>n</i> (CIN2+) (Inzidenz)	4940 (7,9)	5107 (8,2)	4857 (7,7)	4396 (7,2)	4312 (7,0)	4180 (6,7)
CIN Zervikale intraepitheliale Neoplasie						

Tab. 2 Geschätzte Anzahl HPV-infektionsbedingter Krebsfälle im Jahr 2018 nach Krebslokalität und Geschlecht. (Erstellt nach Daten von [15])						
	Männer		Frauen		Total	
	Neue Fälle	Neue Fälle im Zusammenhang mit dem Infektionserreger	Neue Fälle	Neue Fälle im Zusammenhang mit dem Infektionserreger	Neue Fälle	Neue Fälle im Zusammenhang mit dem Infektionserreger
<i>Humane Papillomvirus</i>						
Zervixkarzinom	/	/	570.000	570.000	570.000	570.000
Oropharynxkarzinom	110.000	34.000	26.000	8100	140.000	42.000
Mundhöhlenkrebs	190.000	3900	91.000	2000	280.000	5900
Larynxkrebs	150.000	3600	22.000	< 1000	180.000	4100
Analkarzinom	9900	9900	19.000	19.000	29.000	29.000
Peniskarzinom	34.000	18.000	/	/	34.000	18.000
Vaginalkarzinom	/	/	18.000	14.000	18.000	14.000
Vulvakarzinom	/	/	44.000	11.000	44.000	11.000
<i>HPV</i> Humane Papillomviren						

Tab. 3 Prozentuale Abnahme der Prävalenz von HPV-Infektionen bei Mädchen und Frauen nach Einführung der Impfung [17]				
Alter	HPV-Typen 16/18		HPV-Typen 31/33/45 ^a	
	1–4 Jahre nach Einführung der Impfung	5–8 Jahre nach Einführung der Impfung	1–4 Jahre nach Einführung der Impfung	5–8 Jahre nach Einführung der Impfung
13–19	70 % (RR 0,30)	83 % (RR 0,17)	11 % (RR 0,89)	54 % (RR 0,46)
20–24	37 % (RR 0,63)	66 % (RR 0,33)	1 % (RR 0,99)	28 % (RR 0,72)
25–29	14 % (RR 0,86)	37 % (RR 0,63)	–	7 % (RR 0,93)

Prozentuale Abnahme der jeweiligen Prävalenz (kursiv = signifikantes Ergebnis, für alle Werte gilt 95 %-Konfidenzintervall)
HPV Humane Papillomviren, *RR* Relatives Risiko
^aCross-Protektionstypen, die nicht durch *HPV*(humane Papillomviren)-Impfstofftypen abgedeckt waren

Mit diesen Fallzahlen ist Zervixkrebs, nach Brustkrebs, der zweithäufigste Krebs junger Frauen zwischen 15 und 44 Jahren. Alle 2 min stirbt eine Frau auf der Welt an Zervixkrebs, täglich sterben etwa 40 Frauen in Europa an den Folgen dieser Erkrankung.

An jedem Praxistag werden in Deutschland ca. 200 Konisationen durchgeführt und ca. 22 Zervixkarzinome diagnostiziert, und jeden Tag sterben allein in Deutschland etwa 5 Frauen an einem Zervixkarzinom.

Für die Jahre 2013/2014 konnten in Deutschland pro Jahr schätzungsweise zwischen 7800 und 9600 Krebsneuerkrankungen einer HPV-Infektion zugeschrieben werden [13].

Bei jährlich 6500–7300 Krebsneuerkrankungen bei Frauen war vermutlich eine HPV-Infektion der Auslöser, wobei

das Zervixkarzinom wohl zu fast 100 % mit HPV assoziiert ist.

Etwa 20 % der HPV-assoziierten Erkrankungen fielen mit einer Rate von ca. 2300 Fälle/Jahr auf Männer; dabei bildeten die Oropharyngealkarzinome die größte Gruppe [13].

Von den 481.600 in 2013/2014 im Mittel neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland waren somit insgesamt etwa 2 % auf eine HPV-Infektion zurückzuführen [13].

Die Verringerung im Anteil von CIN(zervikale intraepitheliale Neoplasie)2+-Diagnosen zwischen 2013 und 2018 waren hauptsächlich verursacht durch weniger CIN3 und könnten durch Veränderungen im HPV-Impfverhalten und im Screening bedingt sein (■ Tab. 1; ■ Abb. 1 und 2).

Insgesamt betrug in Deutschland für das Jahr 2018 die vollständige Impfquote bei 18-jährigen Mädchen 51 % [14].

Die weltweite Zahl neuer Krebsfälle in Zuordnung zu einer HPV-Infektion wird für das Jahr 2018 auf 690.000 berechnet. Die altersstandardisierte Inzidenzrate betrug 8,0 pro 100.000 Personenjahre. Auch hierbei war mit 80 % das Zervixkarzinom die häufigste HPV-assoziierte Krebsart (■ Tab. 2; [15]).

Bisher Erreichtes

In Ländern mit hoher Durchimpfungsrate aufgrund staatlicher Impfprogramme wie Dänemark, das zudem über ein zentral geführtes Krebsregister verfügt, zeigte sich, dass eine Infektion mit dem HPV-Typ 16 und 18 in der mit dem 4vHPV-Impfstoff geimpften Kohorte nahezu ausgeschlossen

Tab. 4 Prozentuale Abnahme der Diagnosen anogenitaler Warzen bei Mädchen und Jungen nach Einführung der Impfung [17]				
Alter	Mädchen/Frauen		Jungen/Männer	
	1–4 Jahre nach Einführung der Impfung	5–8 Jahre nach Einführung der Impfung	1–4 Jahre nach Einführung der Impfung	5–8 Jahre nach Einführung der Impfung
13–19	40 % (RR 0,60)	67 % (RR 0,33)	20 % (RR 0,80)	48 % (RR 0,52)
20–24	24 % (RR 0,76)	54 % (RR 0,46)	7 % (RR 0,93)	32 % (RR 0,68)
25–29	11 % (RR 0,89)	31 % (RR 0,69)	–	6 % (RR 0,94)

Prozentuale Abnahme der Diagnosenstellungen (kursiv = signifikantes Ergebnis, für alle Werte gilt 95 %-Konfidenzintervall)
 HPV Humane Papillomviren, RR Relatives Risiko

Tab. 5 Abnahme von CIN2+ (zervikale intraepitheliale Neoplasie) bei Mädchen und Frauen nach Einführung der Impfung [17]		
Alter	Mädchen/Frauen	
	1–4 Jahre nach Einführung der Impfung	5–8 Jahre nach Einführung der Impfung
13–19	27 % (RR 0,73)	51 % (RR 0,49)
20–24	6 % (RR 0,94)	31 % (RR 0,69)
25–29	Keine Abnahme	Keine Abnahme

Prozentuale Abnahme der CIN2+ Fälle (kursiv = signifikantes Ergebnis, 95 %-Konfidenzintervall)
 RR Relatives Risiko

Tab. 6 WHO-Strategie zur Eliminierung des Zervixkarzinoms [21]	
Ziel für das Jahr 2030	
90 % der Mädchen bis zum 15. Lebensjahr sind vollständig mit einem HPV-Impfstoff geimpft	
70 % der Frauen bis zum 35. Lebensjahr sind mit einem High-Performance-Test gescreent	
90 % der diagnostizierten zervikalen Erkrankungen werden behandelt	
HPV Humane Papillomviren, WHO World Health Organization	

werden konnte. Die Prävalenz einer Hochrisiko-HPV-Infektion jeglichen Typs betrug in der Geburtskohorte 1994, die fast vollständig mit dem 4vHPV-Impfstoff geimpft war, beim Screening im Alter von 23 Jahren jedoch noch ca. 35 % [16].

In einem systematischen Review und einer Metaanalyse von 1702 im Zeitraum 2/2014–10/2018 veröffentlichten Artikeln, von denen 65 in die Analyse einbezogen wurden, konnten signifikante Reduktionen von genitalen HPV-Infektionen, Anogenitalwarzen und histologisch bestätigten CIN2+ gezeigt werden (▣ Tab. 3, 4, 5 und 6; [17]).

Nachdem die Wirksamkeit des 4vHPV-Impfstoffs gegen zervikale Krebsvorstufen als gesichert galt, fehlten bislang Daten zum Zusammenhang der HPV-Impfung und der Risikoreduktion für invasive Zervixkarzinome. Eine schwedische registerbasierte Kohortenstudie beurteilte den Zusammenhang zwischen der 4vHPV-Impfung und dem Risiko für invasive zervikale Karzinome, adjustiert nach Alter, Kalenderjahr, Wohnort und sozioökonomischem Status der Eltern [18]. Diese Studie, in die im

Zeitraum von 2006–2017 1.672.983 Mädchen und Frauen im Alter 10–30 Jahren eingeschlossen wurden, zeigte erstmalig auch einen Rückgang invasiver Zervixkarzinome bei 10- bis 30-jährigen geimpften Mädchen und Frauen. Das Risiko für ein Zervixkarzinom war umso geringer, je jünger die Mädchen/Frauen zum Zeitpunkt der Impfung waren. Bei unter 17-jährigen geimpften Mädchen war das Risiko für ein Zervixkarzinom um 88 % geringer als bei ungeimpften Frauen (▣ Abb. 3; [18]).

Impfziel: Eliminierung des Zervixkarzinoms

In Australien ergeben Modellrechnungen auf Basis der bisher hohen Impfrate und unter der Voraussetzung eines weiterhin stattfindenden Screenings alle 5 Jahre, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms bis 2066 (Spanne 2054–2077) auf weniger als 1/100.000 sinken könnte [19]; auch die Sterblichkeit durch Zervixkarzinome könnte bis 2034 (Spanne: 2025–2047) unter 1/100.000 fallen (▣ Abb. 4; [19]).

Die WHO (World Health Organization) hat im November 2020 die Strategie zur Eliminierung von Zervixkarzinomen bis zum Jahr 2030 aktualisiert (▣ Tab. 6; [21]).

Aktuell wird geschätzt, dass 15 % der Mädchen bis zum 15. Lebensjahr vollständig geimpft sind. Ein Screeningprogramm haben 40 % der Länder weltweit implementiert, 7 % verwenden hierfür einen HPV-Test, aber nur 18 % erreichen bisher das WHO-Ziel von 70 % gescreenter Frauen.

Was das Ziel der Behandlungsmöglichkeiten diagnostizierter zervikaler Erkrankungen anbelangt, wurde 2019 in den Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen die angestrebte Zahl von 90 % bereits erreicht, während die Niedriglohnländer mit < 15 % weit unter der angestrebten Zielwert liegen [22], was die Notwendigkeit der gerechten weltweiten Verteilung der Impfstoffe unterstreicht [15].

Empfehlungen zur HPV-Impfung gibt es inzwischen weltweit erst in 107 (55 %) der 194 WHO-Mitgliedsstaaten [23]. In den europäischen WHO-Ländern ist in 13 Ländern noch keine Impfempfehlung ausgesprochen und damit ist keine Erstattungsfähigkeit gegeben [24].

» Zum Erreichen des WHO-Impfziels bedarf es noch erheblicher Anstrengungen

Sieht man sich die weltweiten Impfraten von 15 % der Mädchen und 4 % der Jungen für eine vollständige HPV-Impfserie in den WHO-Mitgliedsstaaten an [23], bleibt festzustellen, dass zur Erreichung des von der WHO ausgerufenen Zieles der Eliminierung des Zervixkarzinoms bis zum Jahr 2030 noch erhebliche Anstrengungen unternommen werden müssen.

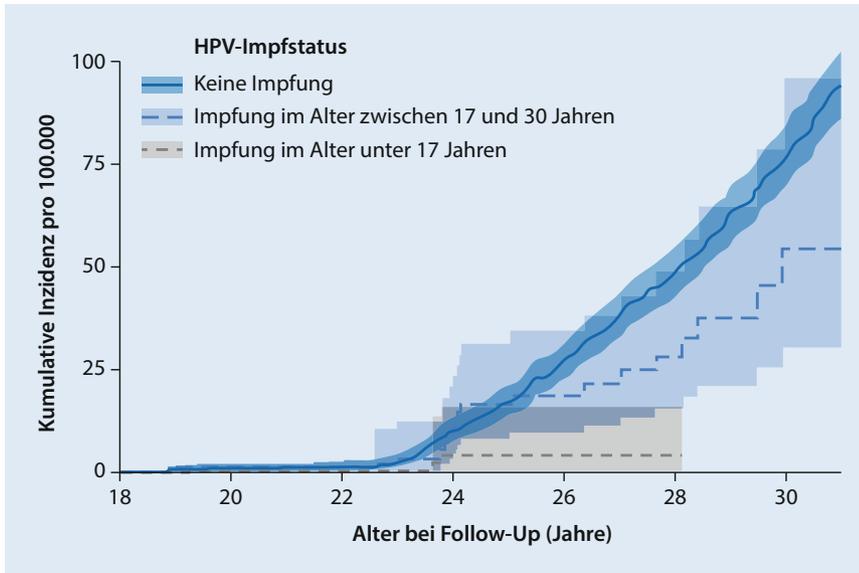


Abb. 3 ▲ Kumulative Inzidenz von Zervixkarzinomen in Abhängigkeit von Impfstatus und Alter. HPV Humane Papillomviren. (Adaptiert nach [18])

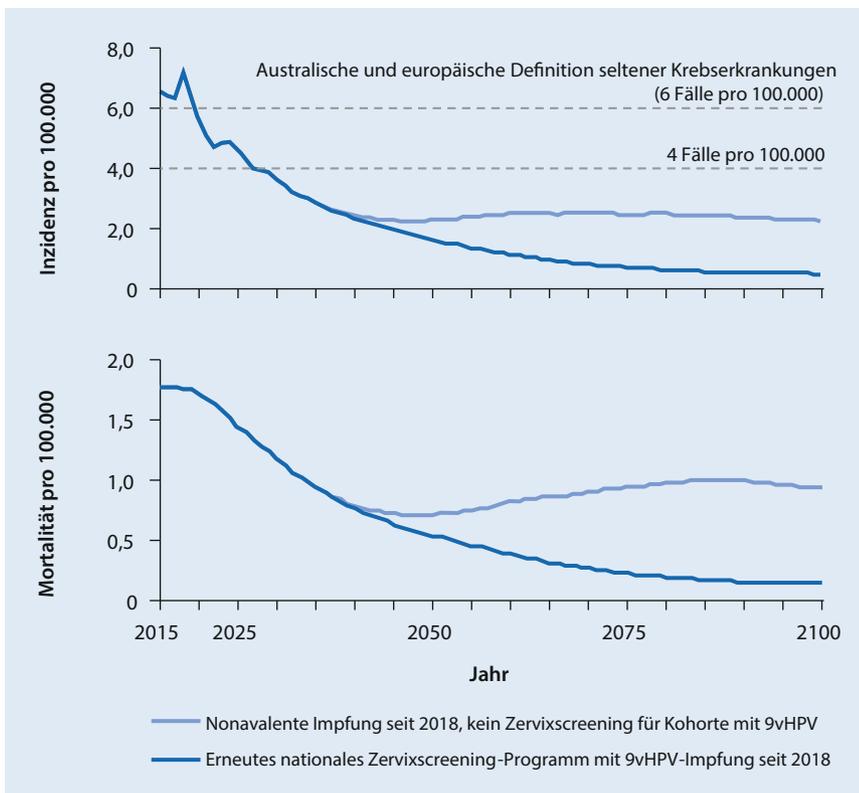


Abb. 4 ▲ Jährliche, altersstandardisierte Inzidenz von invasiven Zervixkarzinomen und assoziierter Mortalität ohne und mit Fortsetzung des Zervixscreenings (hochgerechnet bis zum Jahr 2100) in nonavalent-HPV-geimpfter Kohorte. HPV Humane Papillomviren, 9v nonavalent. (Adaptiert nach [19, 20])

HPV-Impfquoten in Deutschland

Um eine Infektionserkrankung unter Kontrolle zu halten, werden Durchimpfungsraten über 85 % für erforderlich erachtet [25].

Im Jahr 2018 hatten 43 % der 15-jährigen Mädchen eine vollständige HPV-Impfserie erhalten, bis zum Alter von 18 Jahren hatten zwar 63 % die erste Impfdosis erhalten, aber bei einer Abbruchrate von ca. 20 % nur 51 % die Impfserie abgeschlossen (■ Abb. 5; [26]).

Auf dem diesjährigen Kongress der ESPID (European Society For Paediatric Infectious Diseases) wurde eine retrospektive Analyse der IMS-Vaccine-Analysis-Datenbank und IMS-Pharmascope-Datenbank zwischen Januar 2018 und Oktober 2019 vorgestellt. Waren die Impfraten bei Jungen trotz der Möglichkeiten entsprechend der Impfstoffzulassung und nach der STIKO-Empfehlung im Juni 2018 zunächst noch sehr niedrig, passte sich nach Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen im Januar 2019 die Impfquote für die erste Dosis bei Jungen bereits bis März 2019 der Impfquote der Mädchen an (■ Abb. 6; [27]).

Insgesamt wurde für das Jahr 2019 eine erste Impfdosis bei 13,8 % der Jungen im Alter von 9–17 Jahren ermittelt. Die Rate für eine komplette Impfserie lag bei nur 3,7 %.

HPV-Impfungen werden zum Großteil von 3 Arztgruppen durchgeführt: Kinder- und Jugendärzte, Gynäkologen und Allgemeinmediziner, einschließlich hausärztlich tätiger Internisten (■ Abb. 7; [27]).

Aussicht

In Deutschland bleibt noch viel zur Erhöhung der verbesserungswürdigen HPV-Standard-Impfraten zu tun. Die Impfquote sollte weiter ausgebaut werden. Hier können verstärkte Aufklärung (z. B. über soziale Medien) oder Schulimpfprogramme helfen. Der wichtigste Faktor zur Erhöhung von Impfquoten ist aber das persönliche Engagement jedes einzelnen Arztes bei der Impfmotivierung seiner Patienten.

Risikogruppen im Alter über 18 Jahren finden derzeit keine Berücksichtigung in den STIKO-Empfehlungen zur HPV-Standardimpfung [28], wie z. B. HIV („human

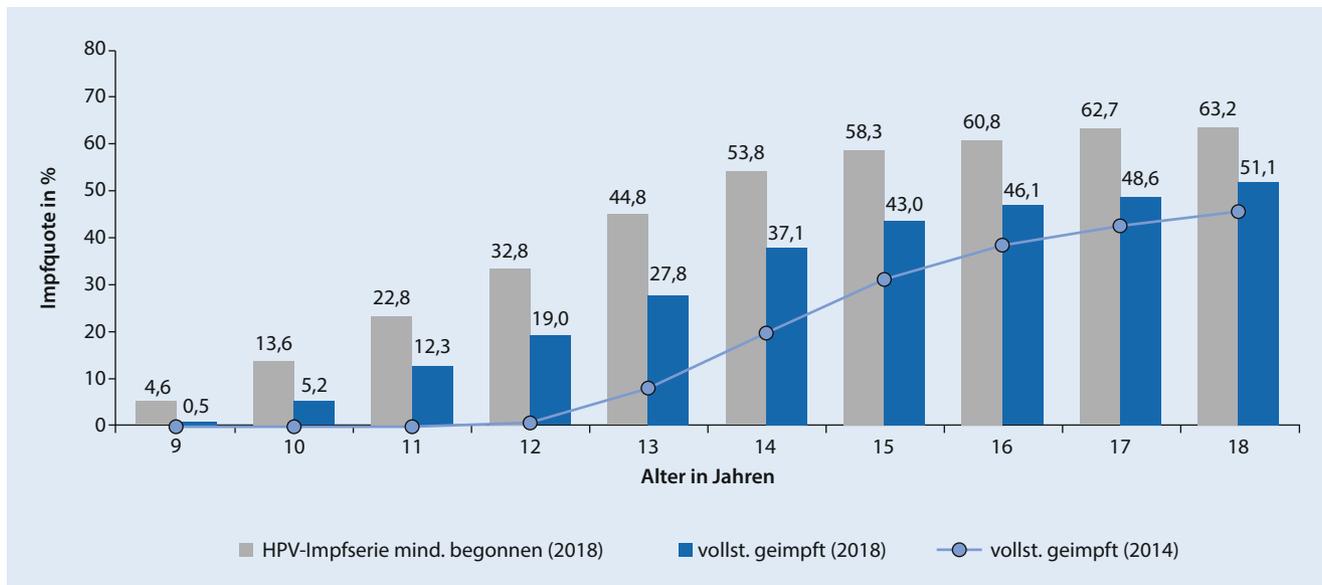


Abb. 5 ▲ HPV(humane Papillomviren)-Impfquote in Prozent bei Mädchen nach Alter in Jahren (dargestellt: Anteile mit mindestens begonnener HPV-Impfung [Stand 12/2018] und abgeschlossener HPV-Impfserie [Stand 12/2014 vs. 2018]). (Ergebnisse der KV[Kassenärztliche Vereinigung]-Impfsurveillance)

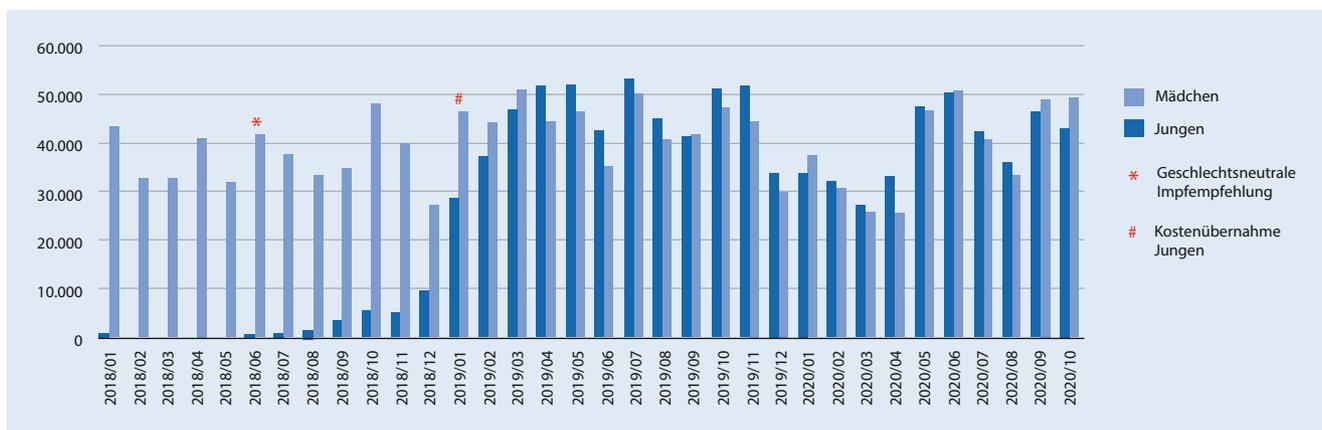


Abb. 6 ▲ Monatliche Anzahl der ersten Dosis der HPV(humane Papillomviren)-Impfung von Jungen und Mädchen im Alter von 9–17 Jahren. (Adaptiert nach [27])

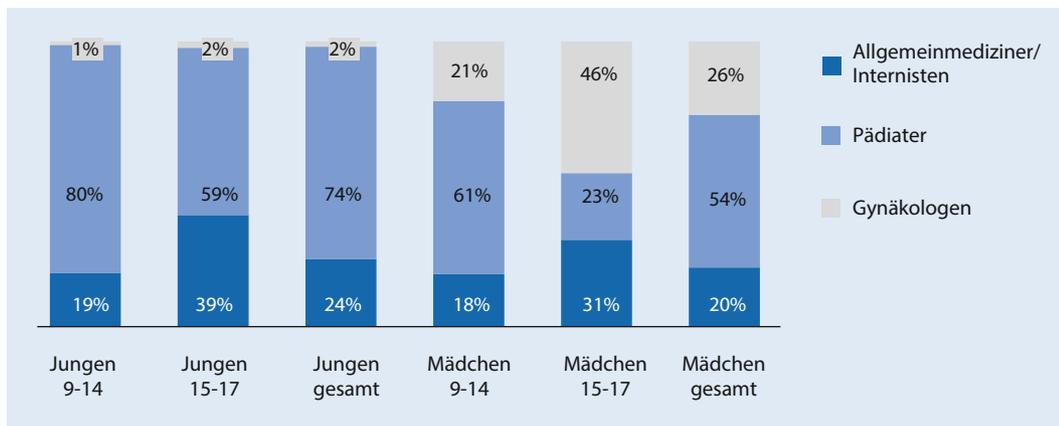


Abb. 7 ◀ Prozentuale Aufteilung der Fachrichtungen, welche die erste HPV(humane Papillomviren)-Impfung 2019 verabreichten. (Adaptiert nach [27])

immunodeficiency virus“)-Patienten, MSM („men who have sex with men“) und der großen Gruppe der Immundefizienten, die durch vermehrten Einsatz von immunsupprimierenden Medikamenten zunehmend größer wird. Allerdings werden diese Gruppen bereits in den Empfehlungen zu Impfungen bei Immundefizienz der AG Immundefizienz der STIKO mit besonderen Empfehlungen zur HPV-Impfung bedacht [29–32]. Dies impliziert allerdings nicht automatisch eine Erstattungsfähigkeit durch gesetzliche Krankenkassen.

» Am wichtigsten für die Erhöhung der Impfquoten ist das persönliche ärztliche Engagement

Auf der 94. Gesundheitsministerkonferenz (GMK) im Juni 2021 wurde ein einstimmiger Beschluss gefasst:

Die GMK fordert alle Akteure im Gesundheitswesen auf, im Rahmen ihrer Möglichkeiten die Impfmotivation in der Bevölkerung zu stärken und darauf hinzuwirken, dass trotz Pandemie die Impftermine nach STIKO-Impfkalender unbedingt wahrgenommen werden. Insbesondere soll die Impfquote bei der HPV-Impfung (Impfung gegen Humane Papillomaviren) verbessert werden. (...)

Vielleicht hilft's, bleiben Sie motiviert!

Fazit für die Praxis

- Insgesamt können wir in den 14 Jahren der HPV(humane Papillomviren)-Impfung auf beträchtliche Erfolge zurückblicken.
- Vieles haben wir schon erreicht, doch mit konsequenter Impfung gilt es, noch viel mehr zu erreichen.
- Zugeben, die Corona-Pandemie hat uns allen viel Zeit und Kraft abverlangt, darunter hat auch die Intensivierung der HPV-Impfung gelitten. Wir sind im Umgang mit SarsCoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) nun aber eingespielt und können uns jetzt auch wieder den anderen, ebenso wichtigen Themen der Impfmedizin widmen.
- Bei dem Wunsch zur Rückkehr zu einem Leben vor der Corona-Pandemie sollte allen bewusst geworden sein, dass das Leben vor der Pandemie nur möglich war, weil wir seit einem Jahrhundert Schutzimpfungen viele Infektionsbedrohungen von der Menschheit haben abhalten konnten.

- Seit der COVID („coronavirus disease“)-Impfung scheint die Einstellung zu Impfungen positiver geworden zu sein, was auch der Akzeptanz der HPV-Impfung dienen sollte.

Korrespondenzadresse

Dr. Michael Wojcinski

Frillenseestr. 18, 82467 Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
dr@wojcinski.de

Dr. Michael Wojcinski Frauenarzt, Sprecher der AG Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte e. V.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Wojcinski gibt an, dass er als Referent oder Beiratsmitglied für MSD, Sanofi-Pasteur, Pfizer, Novartis, GSK und Exeltis auf Honorarbasis tätig war und ist.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. zur Hausen H (1996) Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288:F55–F78
2. Schiller JT, Davies P (2004) Delivering on the promise: HPV vaccine and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2:343–347
3. Göttinger gelehrte Anzeigen unter der Aufsicht der königl. Gesellschaft der Wissenschaften, 80. Stück, 21. May 1831, S. 791
4. Hinselmann H (1925) Verbesserung der Inspektionmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 72. Jahrgang II. Hälfte
5. Papanicolaou GN (1928) New cancer diagnosis. *Proceedings of the Third Race Betterment Conference*, 02.–06. Januar 1928, S 528–534
6. Robert Koch-Institut (2007) Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung (Stand: März 2007). *Epidemiologisches Bulletin*, Bd. 12
7. Fachinformation Gardasil
8. Fachinformation Cervarix
9. Robert Koch-Institut (2016) Impfquoten der Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, Bd. 1
10. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommision zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen vom 02.09.1993; Stand: 01.01.2016, Impfpfempfehlung E 1,
11. AG HPV der Ständigen Impfkommision (STIKO) (2018) Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiol Bull* 26:233–250. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2018-032.1>
12. Pressemitteilung der European Medicines Agency (EMA) vom 5. Nov. 2015
13. Robert Koch-Institut (2018) Häufigkeit HPV-bedingter Krebsarten in Deutschland. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/>

[Kurzbeitraege/Archiv2018/2018_3_Thema_des_Monats_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2018/2018_3_Thema_des_Monats_inhalt.html). Zugegriffen: 26. Mai 2021

14. Hampf M et al (2021) CIN2+ Diagnosen zwischen 2013 und 2018 bei Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren in Deutschland – Ergebnisse einer Analyse mit GKV-Abrechnungsdaten. *EUROGIN-Kongress 2021, virtueller Kongress*, 30.5.–1.6.2021. Präsentation
15. De Martel C et al (2020) Globale Krebslast aufgrund von Infektionen im Jahre 2018: eine weltweite Inzidenzanalyse. *Lancet Glob Health* 8:e180–e190
16. Lyng E et al (2020) Prevalence of high-risk human papillomavirus after HPV-vaccination in Denmark. *Int J Cancer* 147:3446–3452
17. Drolet M et al (2019) Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 394:497–509
18. Lei J et al (2020) HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 383(14):1340–1348
19. Lew JB et al (2017) Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health* 2:e96–e107
20. Hall MT et al (2018) When will cervical cancer be eliminated in Australia? 32. International Papillomavirus Conference (IPVC), Sydney, 02.–06. Oktober 2018. Poster, Bd. 0379
21. World Health Organization (2020) Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Zugegriffen: 17. Juni 21
22. Torode J, Kithaka B, Chowdhury R, Simelela N, Cruz JL, Tsu VD (2021) National action towards a world free of cervical cancer for all women. *Prev Med* 144:106313
23. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A et al (2021) HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med* 144:106399
24. Bonnani P et al (2020) The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018–2019). *Expert Rev Vaccines* 19(11):1073–1083. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1858057>
25. Zepp F (2016) Impfungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 164:972–973
26. Robert Koch-Institut (2020) Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epidemiol Bull* 32/33:9–27
27. Wähler C et al (2021) HPV vaccination uptake in boys after introduction of gender-neutral HPV vaccination in Germany—a retrospective database analysis (IMS Vaccine Analyzer). *ESPID-Kongress, virtueller Kongress*, 24.–29. Mai 2021. Postervorstellung
28. Robert Koch-Institut (2020) *Epidemiologisches Bulletin* 34. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_node.html. Zugegriffen: 17. Juni 2021
29. Niehues T, Bogdan C, Hecht J et al (2017) Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:674–684. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2555-4>
30. o.A. (2018) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesund-*

- heitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 61:1034–1051. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2761-8>
31. STIKO (2020) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63:588–644. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03123-w>
32. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al (2019) Impfen bei Immundefizienz. Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62:494–515. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>

14 years of HPV vaccination: what has been achieved?

Professor Harald zur Hausen, “father of human papillomavirus (HPV) vaccination” turned 85 years old this year. To mark the occasion, a retrospective look at the introduction of HPV vaccination 14 years ago is presented, highlighting the resistance that accompanied the early years of this beneficial vaccination. Even from an early stage vaccination for girls was included in the standard vaccination program of the Standing Commission on Vaccination (STIKO) in 2007 but it was not until 11 years later that it was recommended for boys as well. At around 50%, vaccination rates in both groups in Germany remain too low compared with other countries with school vaccination programs. Yet there are no longer any scientific doubts about HPV vaccination, which has been shown to be safe and effective in studies worldwide. Not only the reduction of precancerous lesions but also of cervical cancers could be shown in real-life studies in addition to the strong reduction of cases of condylomata acuminata in the vaccinated individuals, which is why the World Health Organization (WHO) has declared the elimination of cervical cancer by building population immunity as a vaccination goal. To this end, further efforts should be made to increase vaccination rates in Germany, which was also included in a corresponding appeal at the Conference of Health Ministers in June 2021.

Keywords

Uterine cervical neoplasms · Condylomata acuminata · Vaccination program · Motivation · Precancerous alterations